Ernest Fourneau 7 Rue Le Goff

Prix gobley
1905 (2)

Prix Gobley

Prix gobley

1905

BIBLIOTHÈQUE DE L'ÉCOLE DE PHARMACIE
PARIS

Prix Gobley 1909 (2) 1

Ernest Fourneau

7 Rue Le Goff

BIBLIOTHÈQUE DE L'ÉCOLE DE PHARMACIE PARIS

Etude sur les aminoalcools

Aminoalcools & dérivés à propriétés therapeutiques Ephédrines synthetiques - Contribution à l'étude de l'Ephédrine.

Introduction.

Le présent mémoire se divise en deux parties. La première a pour objet l'étude détaillée d'une nouvelle classe d'aminoalcools à fonction alcoolique tertiaire susceptibles d'acquérir une certaine importance industrielle. Elle comprend en outre quelques généralités sur les aminoalcools, l'exposé des méthodes qui permettent de les obtenir, la description d'un procédé nouveau et quelques aperçus sur leur intérêt physiologique.

La deuxième sera consacrée à la monographie d'un mydriatique utilisé en thérapeutique : de l'éphédrine alcaloïde naturel retiré de l'Ephédra et de cinq isomères synthétiques de ce corps. Amino alcools répondant à la formule brute $C^{10}H^{15}AzO$

Ière Partie

En dehors de quelques alcaloïdes naturels : Ephédrine, Lupinine, Choline, Tropine etc. le nombre des aminoalcools connus est relativement restreint aussi bien dans la série grasse que dans la série aromatique.

Knorr, Ladenburg et leurs élèves ont surtout étudié les premiers termes de la série grasse et se sont arrêtés à l'aminopropanol et à l'aminopropanediol. Ils manquaient d'une méthode générale leur permettant d'obtenir

facilement des chlorhydrines bien définies. L'action des amines sur les halohydrines restant jusqu'ici la seule façon pratique de préparer les aminoalcools, l'étude de ces derniers n'est devenue possible que le jour où la méthode de Grignard a permis à plusieurs savants de préparer facilement des chlorhydrines de constitution connue.

Tiffeneau, en condensant la chloracétone avec les dérivés organomagnésiens obtient des chlorhydrines du type :

$$R \cdot COH \begin{matrix} / CH^2Cl \\ \backslash CH^3 \end{matrix}$$

a fonction alcoolique tertiaire

Jositsch, Kling, Fourneau en faisant agir l'épichlorhydrine sur les dérivés organomagnésiens préparent les chlorhydrines a fonction alcoolique primaire du type :

$$R \cdot CH \begin{matrix} / CH^2Cl \\ \backslash CH^2OH \end{matrix}$$

Enfin des recherches encore inédites m'ont conduit à préparer des chlorhydrines à fonction alcoolique secondaire en faisant agir la chloropropaldéhyde (acroléine chlorée) sur les organomagnésiens

$$R \cdot CHOH \cdot CH^2 \cdot CH^2Cl$$

Voilà trois classes de corps pouvant comprendre autant d'individus qu'il y a d'éthers halogénés des alcools et dont on peut faire dériver 3 classes d'aminoalcools à fonction alcoolique respectivement primaire - secondaire et tertiaire

A priori ces aminoalcools qui presque tous sont très peu toxiques doivent constituer des supports excellents permettant de préparer un très grand nombre de dérivés acidylés qui m'ont paru intéressants au point de vue physiologique.

Pour donner un exemple typique . qu'il me suffise d'indiquer en passant que le chlorhydrate de dimethylamino dimethyl ethyl benzoylcarbinol a déjà acquis sous le nom de Storaine ~~a déjà acquis~~ une importance très grande comme succédané de la cocaine

$$C^2H^5 . \overset{CH^3}{C}O . CO . C^6H^5 \quad CH^2 . Az \begin{matrix} CH^3 \\ CH^3 \end{matrix} , HCl$$

Storaine.

Tous les homologues de la Storaine partagent avec elle la propriété ~~d'être~~ des anesthésiques locaux. Aussi, dans ce mémoire, je me bornerai à passer en revue dans la série grasse les amino alcools de ce type , répondant ainsi d'une façon exacte au sujet proposé au concours — De même ~~que~~, dans la série aromatique. je laisserai de côté tous les aminoalcools non isomériques avec l'Ephédrine et la methylephedrine

Préparation des amino alcools à fonction alcoolique tertiaire

$$R . COH(R_3) - CH^2 Az \begin{matrix} - R_1 \\ \diagdown R_2 \end{matrix}$$

Pour les préparer on peut faire agir sur les halohydrines correspondantes une amine grasse ou l'ammoniaque dissoutes dans un solvant approprié

on peut remplacer les halohydrines par les oxydes d'Ethylène qui en dérivent par perte d'acide halogéné

$$R . CH(CH^3) \begin{matrix} CH^2 \\ \diagdown O \end{matrix}$$

On peut enfin préparer directement les amino alcools par une méthode toute nouvelle qui évite la préparation des halohydrines et qui consiste dans la fixation simultanée de l'hydrogène et d'un reste alcoolique sur le groupe CO des aminocétones ou des éthers d'acides aminés.

Le remplacement préalable de l'halogène des acétones chlorées par une amine a pour grand avantage d'éviter les réactions secondaires qui se manifestent dans la préparation des halohydrines. Il évite en outre l'emploi des autoclaves.

Si donc on fait agir la diméthylamino acétone sur le bromure d'éthylmagnésium on obtient directement

<u>l'Éthyldiméthylaminodiméthylcarbinol</u>

$$C^2H^5 \cdot COH - CH^3$$
$$\qquad | $$
$$\qquad CH^2 \cdot Az \begin{cases} CH^3 \\ CH^3 \end{cases}$$

Dans le cas du diméthylaminoacétate d'éthyle on obtient directement le

<u>Diméthylamino méthyl diéthylcarbinol</u>

$$C^2H^5 - COH - CH^2 Az \begin{cases} CH^3 \\ CH^3 \end{cases}$$
$$\qquad | $$
$$\qquad C^2H^5$$

Ces divers procédés s'appliquent sans variantes à tous les corps de la série. Je décrirai chacun d'eux une fois pour toutes en prenant comme exemple la préparation du <u>diméthylamino diméthyléthylcarbinol</u>.
support de la Stovaïne

<u>Préparation du diméthylaminodiméthyléthylcarbinol</u>

$$C^2H^5 \cdot COH - CH^2 \cdot Az \begin{cases} CH^3 \\ CH^3 \end{cases}$$
$$\qquad | $$
$$\qquad CH^3$$

A. Action de la diméthylamine sur la chlorhydrine $C^2H^5 COH \begin{smallmatrix} CH^2Cl \\ CH^3 \end{smallmatrix}$ (Tiffeneau CR Ac. Sc. 134 T 774).

Une molécule de chlorhydrine est chauffée en autoclave pendant une journée vers 130° avec un peu plus de deux molécules de diméthylamine dissoute dans la benzène. Le produit de la réaction est distillé à la pression ordinaire pour chasser la diméthylamine gazeuse en excès et une partie du benzène puis essoré pour le débarrasser de chlorhydrate de diméthylamine.

Le liquide filtré est agité avec de l'acide chlorhydrique étendu qui s'empare de la base. La solution acide est lavée plusieurs fois avec de la benzine qui enlève les corps neutres et la chlorhydrine qui n'a pas réagi puis distillée presque complètement dans le vide.

Le résidu est additionné de soude, saturé de carbonate de soude sec et ~~évaporé~~ extrait à la benzine ou à l'éther. ~~La~~ solution desséchée sur du carbonate de potasse calciné est évaporée et le résidu fractionné dans le vide ou à la pression ordinaire. Les rendements s'élèvent à 80% et seraient théoriques si la chlorhydrine était pure. La base obtenue bout à 57° sous 23mm et à 140° à la pression ordinaire.

B. Action de la diméthylamine sur l'oxyde d'éthylène $C^2H^5-C\begin{smallmatrix}CH^2 \\ O\end{smallmatrix}$ / CH^3

Une molécule d'oxyde d'éthylène est chauffée au bain Marie avec un peu plus d'une molécule de diméthylamine dissoute dans le benzène. Après un jour de chauffage en tube scellé on distille la benzine et on fractionne le résidu qui passe presque tout entier à 140° à la pression ordinaire. Les rendements sont très près d'être quantitatifs.

Je voudrais dire ici quelques mots de ces oxydes d'éthylène dont, avec M. Tiffeneau, j'ai entrepris l'étude.

11

Les oxydes d'éthylène sont des corps très intéressants qui présentent une foule de réactions.
On sait que leur stabilité est plus ou moins grande suivant que l'oxygène réunit deux carbones voisins ou deux carbones éloignés l'un de l'autre. Ceux dont il s'agit ici, qui possèdent par conséquent un carbone tertiaire sont extrêmement instables.

Agités avec de l'eau ils s'y dissolvent peu à peu en s'échauffant beaucoup et se transforment en glycols. Sous l'influence des agents les plus divers ils s'isomérisent en aldéhydes. Traités par les acides halogénés ou le bromure de magnésium ils fournissent les chlorhydrines primaires.

Comment - Dans ces réactions s'ouvre la chaîne oxygénée :

$$-C \overset{CH^2}{\underset{R}{\diagup}} O$$

Est-ce dans le sens ‡ ou dans le sens ∓ ?
Les travaux si remarquables d'Henry et de Neef sur les glycols et les oxydes d'éthylène ne permettent pas d'être fixé avec certitude sur ce sujet.

Je crois avoir tranché la question, du moins en ce qui concerne l'action des amines sur les oxydes d'éthylènes et en ce qui concerne les ~~halo~~ acides halogénés.

Nous avons, par exemple la chlorhydrine

$$C^2H^5-\underset{\displaystyle CH^3}{\underset{|}{COH}}-CH^2Cl$$

dont l'oxyde d'éthylène est

$$C^2H^5-\underset{\displaystyle CH^3}{\underset{|}{C}}\overset{CH^2}{-}O$$

traité par l'acide chlorhydrique l'oxyde d'éthylène peut donner naissance à deux chlorhydrines.

l'une : $CH^3-CH^2 \cdot CCl(CH^3)-CH^2OH$.

l'autre est la chlorhydrine primitive régénérée. S'il se fait un mélange de ces deux chlorhydrines il sera très difficile de les séparer par distillation fractionnée

Faisons agir la diméthylamine sur le produit de l'action de l'acide chlorhydrique.

S'il y a mélange, nous obtiendrons deux aminoalcools qu'il sera aussi difficile de séparer par distillation fractionnée qu'il était difficile de séparer le mélange des deux chlorhydrines. Mais nous verrons plus loin que les aminoalcools donnent naissance à un nombre de dérivés cristallisés qui peut être considérable. Eh bien, l'examen de tous les sels de l'aminoalcool provenant de la chlorhydrine obtenue en faisant agir l'acide chlorhydrique sur l'oxyde d'éthylène me permet d'affirmer que cet aminoalcool est absolument identique au diméthylamino diméthyléthylcarbinol

$$C^2H^5\,COH(CH^3)-CH^2 \cdot Az(CH^3)(CH^3)$$

par conséquent que l'acide chlorhydrique agit dans le sens

$$CH^3-CH^2-CH(CH^3)\,CH^2>O + \begin{matrix}Cl\\H\end{matrix} = C^2H^5-COH(CH^3)-CH^2Cl$$

Si l'autre chlorhydrine se forme également, c'est en quantités très faibles.

De même, l'action de la diméthylamine se fait exactement dans le même sens et on obtient exclusivement l'aminoalcool

C^2H^5 $C\overset{\diagup CH^2 Az \diagdown CH^3}{OH}$ CH^3

$C^2H^5 - COH(-CH^2Az<^{CH^3}_{CH^3})(-CH^3)$

Ces faits sont d'autant plus curieux que, dans le cas de l'isomérisation de l'oxyde d'éthylène en aldéhyde,

$$\begin{array}{c} CH^2 \\ | \quad \diagdown O \\ -C \diagup \\ | \end{array} \quad — \quad \begin{array}{c} CHO \\ | \\ -CH \\ | \end{array}$$

l'oxygène quitte le carbone tertiaire avec la plus grande facilité alors que, dans les autres cas il paraît tenir davantage au carbone tertiaire qu'au carbone terminal.

Cette petite digression me permet de donner une application immédiate des aminoalcools en chimie organique et on verra plus loin à propos des Ephédrines à quel point la différence est grande entre les dérivés cristallisés des amino alcools isomériques : il est impossible de les confondre.

C 3e procédé
aminocétones des organomagnésiens

Le 3e procédé pour préparer l'aminoalcool précédent est basé sur l'application de la méthode de Grignard aux aminoacétones — on dissout un atome de Magnésium dans une molécule de bromure d'Ethyle en présence d'éther anhydre. Quand la dissolution est effectuée on y ajoute ~~lentement~~ lentement une molécule de diéthyl. aminoacétone dissoute dans l'éther anhydre. Chaque goutte détermine la formation d'un précipité blanc et l'échauffement de l'éther qui bout tranquillement. On abandonne ensuite le mélange à lui même pendant 24 heures.

Le contenu du ballon est constitué par une partie solide et une partie liquide. On traite le tout par de la glace

pulié et de l'acide chlorhydrique étendu qui dissout facilement la partie solide. On décante l'éther. La couche aqueuse acide soigneusement lavée avec de l'éther est concentrée dans le vide et le résidu traité par de la soude et épuisé plusieurs fois avec de la benzine ou du chloroforme. La solution est séchée sur du carbonate de potassium calciné, le dissolvant est évaporé et la base résiduelle fractionnée.
Les rendements s'élèvent à 80%

Propriétés générales des aminoalcools

Toutes les bases obtenues par ces méthodes possèdent des propriétés chimiques & physiques très voisines. Toutes sont plus solubles dans l'eau froide que dans l'eau chaude — très solubles dans l'éther, le chloroforme — la benzine.

Leurs sels sont pour la plupart difficilement cristallisables et ce n'est pas à eux qu'il faut s'adresser si l'on veut caractériser les aminoalcools — du moins avant les termes en C^5

Par contre les sels des dérivés acidylés (éthers) sont parfaitement cristallisés, non hygroscopiques et peuvent donner eux mêmes naissance à une foule de sels doubles : chloroplatinates — chloraurates picrates. etc.

Comme ils s'obtiennent avec la plus grande facilité et quantitativement, ils peuvent servir non seulement à isoler de très faibles quantités d'aminoalcool dans un mélange mais encore à distinguer ces bases l'une de l'autre.

Tous les procédés connus peuvent servir à préparer les dérivés acidylés mais le plus simple consiste à mélanger à froid des solutions benzéniques concentrées de chlorure d'acide et de base.
Si l'on prend ces deux corps en proportions moléculaires et naturellement, s'ils sont purs, les rendements sont quantitatifs et pas une parcelle d'aminoalcool n'échappe à l'action du chlorure d'acide.
Pour préparer la Stovaïne par exemple, on dissout le diméthylaminodiméthyléthylcarbinol dans le double de son poids de benzène.
On chauffe légèrement et on ajoute à la solution d'un seul coup la quantité strictement calculée de chlorure de benzoyle dissout dans son poids de benzène.
Le mélange reste d'abord limpide et s'échauffe considérablement. La benzine est vaporisée en grande partie et brusquement tout se prend en masse pulvérulente. Il suffit de presser cette masse et de la faire recristalliser dans l'alcool pour avoir la Stovaïne pure fondant à 175°.
On prépare de cette façon les éthers cinnamylés, valérylés, bromovalérylés, diéthylacétylés etc. à l'état de chlorhydrates ou de bromhydrates solubles dans l'eau et parfaitement stables.
Je donnerai plus loin les constantes d'une grande quantité de ces éthers ainsi solubilisés grâce à la présence d'une fonction aminée et qui constituent pour les physiologistes un champ très vaste qui promet d'être fertile en enseignements.

—

Diméthylaminotriméthylcarbinol

$$CH^3 - \overset{\displaystyle CH^3}{\underset{|}{\overset{|}{C}}}OH$$
$$CH^2 . Az \begin{cases} CH^3 \\ CH^3 \end{cases}$$

Liquide limpide bouillant à 60° sous 40mm.
Chlorhydrate du dérivé benzoylé. peu soluble dans l'alcool absolu, insoluble dans l'acétone. cristallise de l'alcool méthylique en magnifiques cubes contenant une molécule d'alcool de cristallisation. Il fond à 202 – très anesthésique.
Chlorhydrate du dérivé cinnamylé. cristallise de l'alcool absolu en larges tablettes solubles dans l'acétone. fondant à 208°
Chlorhydrate du dérivé isovalérylé. Cristallise de la benzine en magnifiques feuillets nacrés gras au toucher très solubles dans l'alcool et l'acétone. fondant mal à 120°

Diméthylaminodiméthyléthylcarbinol

$$C^2H^5 . COH \begin{cases} CH^3 \\ CH^2 . Az \begin{cases} CH^3 \\ CH^3 \end{cases} \end{cases}$$

Cette base bout à 57° sous 23mm et à 140° à la pression ordinaire. c'est un liquide limpide incolore à odeur faible très soluble dans l'eau
Le chlorhydrate du dérivé benzoylé fond à 175 – ; c'est la Stovaïne
L'oxalate du dérivé benzoylé fond à 145°
Le chlorhydrate du dérivé cinnamylé fond à 203° et cristallise de l'alcool-éther en magnifiques paillettes brillantes très amères
Le chlorhydrate du dérivé isovalérylé fond à 150°. Il est inodore. cristallise d'un mélange d'acétone et d'éther en grands feuillets gras au toucher. La base libre bout à 128° sous 23mm

Le bromhydrate du dérivé isovaléryle fond à 126°
Le chlorhydrate du dérivé bromoisovaléryle à 160°.

<u>Diéthylcarbamate</u>

$$C^2H^5 . C \begin{smallmatrix} CH^3 \\ — O . CO . Az \begin{smallmatrix} C^2H^5 \\ C^2H^5 \end{smallmatrix} \\ CH^2 Az \begin{smallmatrix} CH^3 \\ CH^3 \end{smallmatrix} \end{smallmatrix}$$

Ce corps est obtenu en chauffant molécules égales d'aminoalcool et de chlorure de l'acide diéthylcarbamique $Cl\, CO - Az \begin{smallmatrix} C^2H^5 \\ C^2H^5 \end{smallmatrix}$

pendant une journée au bain marie – La masse solide est lavée à l'Ether et traitée par du Carbonate de soude qui met en liberté le Carbamate qu'on extrait avec de l'Ether
Le carbamate bout sans décomposition à 137° sous 41^{mm}.

<u>Le Chlorhydrate</u> fond à 144° en se décomposant.
Le sel d'or peu soluble dans l'eau cristallise de l'alcool étendu en longues aiguilles rouge orangé fondant à 98°

<u>Le Bromhydrate</u> qui possède des propriétés hypnotiques très nettes – cristallise de l'alcool éther en belles aiguilles fondant à 137.138°

<u>Le bromhydrate du dérivé diéthylacétylé</u> cristallise de l'acétone pure en aiguilles fondant à 168°

<u>Le chlorhydrate du dérivé bromodiéthylacétylé</u> fond à 160°. fines aiguilles solubles dans l'acétone bouillante, peu dans l'acétone froide.

<u>Diméthylaminométhyldiéthylcarbinol</u>

$$C^2H^5 . \underset{\underset{C^2H^5}{|}}{C}\overline{OH}\; CH^2 . Az \begin{smallmatrix} CH^3 \\ CH^3 \end{smallmatrix}$$

Bout à 76.79° sous 23mm très soluble dans l'eau. Les sels sont difficilement cristallisables.

Le chlorhydrate du dérivé benzoylé fond à 189° — belles paillettes difficilement solubles dans l'alcool absolu — très anesthésique.

Diméthylaminopropyldiméthylcarbinol

$$CH^3.CH^2.CH^2.COH\begin{matrix}CH3\\ CH^2.Az\begin{matrix}CH3\\CH3\end{matrix}\end{matrix}$$

(isomère de la précédente)

Bout à 78° sous 28mm

Chlorhydrate du dérivé benzoylé. Cristallise de l'alcool éther en belles aiguilles très fines; très soluble dans l'alcool et dans l'acétone — fondant à 146°.

Diméthylaminodiéthylméthylcarbinol

$$C^2H^5 - COH\begin{matrix}CH^3\\ CH-Az\begin{matrix}CH3\\CH3\end{matrix}\end{matrix} \quad (CH3 \text{ sur } CH)$$

(isomère des deux précédentes)

Bout à 89° sous 50mm

Le chlorhydrate du dérivé benzoylé peu soluble dans l'acétone cristallise en paillettes brillantes fondant à 178° sans décomposition.

Note. Les deux dernières bases sont isomériques — les chlorhydrines dont elles dérivent sont toujours obtenues avec impuretés et bouillent sensiblement au même point, les bases également. Il serait par conséquent difficile de les distinguer l'une des autres par ce caractère mais on voit que les sels des éthers benzoylés sont essentiellement différents.

Diméthylamino diméthyl isobutyl carbinol

$$\begin{matrix} CH^3 \\ CH^3 \end{matrix} \rangle CH - CH^2 . COH \begin{matrix} \diagup CH^3 \\ \diagdown CH^2 . Az \langle \begin{matrix} CH^3 \\ CH^3 \end{matrix} \end{matrix}$$

Liquide bouillant à 82° sous 34mm.

Le chlorhydrate du dérivé benzoylé cristallise d'un mélange d'alcool et d'éther en fines aiguilles fondant à 134°

Diméthylamino diméthyl iso amyl carbinol

$$\begin{matrix} CH^3 \\ CH^3 \end{matrix} \rangle CH . CH^2 . CH^2 . COH \begin{matrix} \diagup CH^2 Az \langle \begin{matrix} CH^3 \\ CH^3 \end{matrix} \\ \diagdown CH^3 \end{matrix}$$

Liquide bouillant à 98.99° sous 24mm à odeur forte - peu soluble dans l'eau.

Le chlorhydrate fond à 142°. (C'est le seul sel direct que j'ai pu obtenir dans la série grasse. - Tous les sels des bases homologues inférieures sont sirupeux)

Le chlorhydrate du dérivé benzoylé cristallise d'un mélange d'alcool et d'éther en longues aiguilles soyeuses. peu soluble dans l'acétone et fondant à 138. - Ce sel est beaucoup plus amer que les précédents - plus toxique et très anesthésique.

Le chloroplatinate fond à 178°.

Le chlorhydrate du dérivé cinnamylé cristallise d'un mélange d'acétone et d'éther en fines aiguilles fondant à 104°

Toutes les bases que je viens de décrire ont pour caractère commun d'être des bases tertiaires. Seul l'hydrogène de l'oxydrile alcoolique est remplacé par un reste acide. Elles ne peuvent par conséquent donner naissance qu'à un éther monoacidyle qui conserve cependant des propriétés suffisamment basiques pour lui permettre de former des sels cristallisés avec les acides forts.

Lorsqu'on fait agir sur les halohydrines ou sur les oxydes d'éthylène, non plus une base tertiaire mais l'ammoniaque ou la méthylamine, on obtient à côté d'amino alcools à fonction aminée secondaire ou tertiaire de la forme

$$\begin{array}{c} \text{R.COH} \diagup \text{CH}^2 . \overset{\text{H}}{\text{Az}} . \text{CH}^2 \diagdown \text{COH} - \text{R} \\ \mid \qquad\qquad\qquad\qquad\qquad \mid \\ \text{R} \qquad\qquad\qquad\qquad\qquad \text{R}' \end{array}$$

$$\begin{array}{c} \text{R.COH} \diagup \text{CH}^2 . \overset{\text{CH}^3}{\text{Az}} . \text{CH}^2 \diagdown \text{COH} - \text{R} \\ \mid \qquad\qquad\qquad\qquad\qquad \mid \\ \text{R} \qquad\qquad\qquad\qquad\qquad \text{R} \end{array}$$

des aminoalcools à fonction primaire ou secondaire de la forme

$$\text{R COH} \diagup \text{CH}^2 . \text{Az} \begin{matrix} \diagup \text{CH}^3 \\ \diagdown \text{H} \end{matrix} \qquad \diagdown \text{CH}^3$$

ou

$$\text{R - COH} \diagup \text{CH}^2 . \text{Az} \begin{matrix} \diagup \text{H} \\ \diagdown \text{H} \end{matrix} \qquad \diagdown \text{CH}^3$$

~~Cette série de bases~~ Ces derniers traités par les chlorures d'acides en employant la méthode Schotten & Baumann donnent des dérivés diacyolés en même temps éthers & amides. J'ai préparé un grand nombre de ces corps qui au point de vue physiologique ne manquent pas non plus d'intérêt mais je me contenterai d'en décrire deux. pour ne pas charger inutilement ce mémoire

Il s'obtiennent très facilement en remplaçant — dans la préparation des bases déjà décrites la diméthylamine par l'ammoniaque et la monométhylamine.

La distillation fractionnée dans le vide permet de séparer les divers produits de la réaction.

Aminodiméthyléthylcarbinol

$$CH^3 CH^2 . COH \begin{matrix} CH^3 \\ CH^2 . AzH^2 \end{matrix}$$

et

Aminobisdiméthyléthylcarbinol

$$\left(CH^3 . CH^2 . \underset{CH^3}{COH} - CH^2 \right)^2 = AzH.$$

La première de ces bases est liquide. beaucoup plus épaisse que la base tertiaire correspondante obtenue avec la diméthylamine, — Elle est peu soluble dans l'éther et bout à 75.80°. sous 30 mm —

Son chlorhydrate très hygroscopique cristallise de l'acétone en belles paillettes fondant à 85°-

Le deuxième (Rendement = 1/3 de la première) bout à 145° sous 30 mill. Son chlorhydrate non hygroscopique — peu soluble dans l'alcool et dans l'eau. fond à 144°.
Le dérivé divalérylé de la première base

$$C^2H^5 \underset{|}{\overset{CH^3}{CO}} - CO \cdot CH^2 \cdot CH \begin{cases} CH^3 \\ CH^3 \end{cases}$$

$$CH^2 \cdot \underset{H}{Az} - CO \cdot CH^2 \cdot CH \begin{cases} CH^3 \\ CH^3 \end{cases}$$

s'obtient de la façon suivante
100 gr de base est introduite dans un flacon à large ouverture avec une petite quantité de soude à 40%. On laisse tomber peu à peu dans ce mélange constamment agité et refroidi 150 gr de chlorure de valéryle et 1300 gr de soude à 10%.
Une huile se sépare, qu'on extrait au chloroforme. La solution chloroformique est lavée avec de l'acide chlorhydrique étendu puis avec une solution de carbonate de soude enfin. desséchée sur du sulfate de soude anhydre.
Le chloroforme évaporé abandonne le dérivé divalérylé qui est distillé dans le vide — Il bout sans décomposition à 190° sous 32m et ne tarde pas à cristalliser. La masse solide est dissoute dans très peu d'éther et précipitée par de l'éther de pétrole. Belles paillettes grasses au toucher fondant à 51°: insolubles dans les acides dilués;
Le dérivé dibromodivalérylé se prépare de la même façon en remplaçant le chlorure de valéryle par le chlorure de bromovalérylé. Il cristallise facilement de l'éther de pétrole ligroïne en belles et fines aiguilles. et fond à 74°.

IIe - Partie

Aminoalcools de la série aromatique
Ephédrines

Parmi les nombreux aminoalcools que j'ai préparé dans la série aromatique les Phényl-aminopropanols offrent un intérêt particulier parcequ'ils sont isomères de l'Ephédrine et de la Pseudoephédrine

Je possède actuellement cinq amino alcools synthétiques répondant à la formule $C^{10}H^{15}AzO$ qui est celle de l'Ephédrine et pour permettre de comparer ces bases synthétiques avec les bases naturelles Ephédrine et pseudoéphédrine je rappellerai les travaux qui ont été exécutés sur ces alcaloïdes de l'Ephédra.

Ephédrine. — Nagaï la retira en 1888 de l'Ephedra vulgaris. C'est une base cristallisée fondant à 30°. Oxydée elle donne de l'acide benzoïque, de la monométhylamine et de l'acide oxalique. Chauffée pendant 3 heures avec de l'acide chlorhydrique elle se transforme en Isoéphédrine fondant à 114° (Nagaï Chemiker Zeitung 1890. P. 441)

Merck reprit les travaux de Nagaï et decrivit quelques uns des sels de l'Ephédrine

L'Ephédrine bout à 225°

Le chlorhydrate fond à 214-215°

Le chloroplatinate très soluble dans l'eau fond à 183-184°

Le chloroaurate fond à 128-131°. Il se décompose lorsqu'on fait bouillir ses solutions

L'Iodure de méthyle donne l'iodure de diméthyl éphédrine ammonium $C^{10}H^{14}AzO(CH^3)CH^3I$

le chlorure correspondant se combine avec le chlorure de mercure avec formation d'un sel double $C^{10}H^{14}AzO(CH^3)CH^3Cl, 3/2\ HgCl^2$

Le chloroplatinate fond à 248°

Le chloroaurate fond à 190°

Chauffé à reflux, le chloroaurate d'Ephédrine se décompose. Il se fait de l'aldehyde benzoïque, de l'acide benzoïque et de la Dimethylamine (Mercks Bericht 1893)

Travaux de Miller (Arch der Pharmacie 1902. P 481)

L'éphédrine pure fond à 40°

le chloroplatinate à 186°

L'anhydride acétique donne un dérivé monoacetylé fondant à 175. 176°, le chloroplatinate fond à 185°.

En présence d'acétate de soude anhydre l'anhydride acétique fournit un dérivé acétylé dont le chloroplatinate fond à 202

Probablement le reste acétylé se fixe tantôt sur l'oxydrile, tantôt sur l'azote

Le chlorure de Benzoyle agit lui, sur les deux fonctions. Le dérivé dibenzoylé fond à 115. 116°

Action de l'iodure de Méthyle. Il se fait surtout de l'iodure de dimethyléphédrine ammonium déjà décrit par Merck et fondant à 203°

Dans les eaux mères se trouve l'iodhydrate de methyléphédrine qu'on traite par l'oxyde d'argent pour mettre la base en liberté

La méthyléphédrine fond à 59. 62°

le platinate est très soluble dans l'eau et fond à 159. 160°

le chloroaurate fond à 121. 123°

L'application de la méthode d'Hofmann à l'iodure quaternaire fournit de la triméthyl amine et un alcool isomérique de l'alcool cinnamique

<u>Pseudoéphédrine</u>. — $C^{10}H^{15}AzO$.
retirée par Ladenburg puis par Miller de l'Ephedra vulgaris (Berichte 32. p 1823) Elle fond à 114° et possède une odeur faible mais agréable.

Le chlorhydrate fond à 176°
La plupart des sels doubles sont huileux.
L'iodhydrate fond à 165°. le bromhydrate à 175° . le nitrate à 80-82°
L'oxydation par le permanganate ne donne que de l'acide benzoïque
L'acide chlorhydrique concentré décompose la pseudoéphédrine à 180° et il se fait de la méthylamine et une huile qui oxydée fournit de l'acide benzoïque.
Le dérivé dibenzoylé fond à 119-120°
Ladenburg attribue à la pseudoéphédrine la formule

$$C^6H^5CHOH \cdot CH - CH^3$$
$$\qquad\qquad | $$
$$\qquad\qquad Az \begin{matrix} CH^3 \\ H \end{matrix}$$

<u>Isoéphédrine</u>. — En chauffant l'éphédrine avec de l'acide chlorhydrique Nagaï avait transformé cette base en isoéphédrine.
Flaecher (Arch. de Pharmacie 1904. p. 242-386) élève du Prof. Schmidt vient de démontrer que l'isoéphédrine était identique à la pseudoéphédrine de Ladenburg et Miller.

Il donne à ce sujet de nouvelles indications sur la pseudo éphédrine
Pouvoir rotatoire $= + 49.83$
Pouvoir rotatoire du chlorhydrate $=$ 62.05
Le chlorhydrate fond à 125 : 126°

Éphédrines synthétiques

Si l'on admet que dans l'Éphédrine et la pseudo éphédrine la fonction aminée est secondaire on peut imaginer un grand nombre d'isomères en $C^{10}H^{15}AzO$

1° $C^6H^5CHOH \cdot CH^2 \cdot CH^2 \cdot Az \begin{smallmatrix} CH^3 \\ H \end{smallmatrix}$

2° $C^6H^5CH^2 - CHOH \cdot CH^2 Az \begin{smallmatrix} CH^3 \\ H \end{smallmatrix}$

3° $C^6H^5C(OH)(CH^3) - CH^2 Az \begin{smallmatrix} CH^3 \\ H \end{smallmatrix}$

4° $C^6H^5C(CH^3)(Az \begin{smallmatrix} CH^3 \\ H \end{smallmatrix})(CH^2OH)$

5° $C^6H^5 CH(Az \begin{smallmatrix} CH^3 \\ H \end{smallmatrix}) - CH^2 - CH^2OH$

6° $C^6H^5CH^2 - CH(Az \begin{smallmatrix} CH^3 \\ H \end{smallmatrix}) - CH^2OH$

7° $C^6H^5CH(Az \begin{smallmatrix} CH^3 \\ H \end{smallmatrix}) - CHOH - CH^3$

8: $C^6H^5CHOH.CH-CH^3$
$\quad\quad\quad\quad\quad\quad\quad | $
$\quad\quad\quad\quad\quad\quad Az-CH^3$
$\quad\quad\quad\quad\quad\quad\quad\quad \backslash H$

9. $C^6H^5.CH \langle {CH^2OH \atop CH^2Az \langle {CH^3 \atop H}}$

Sans compter ceux où l'azote et l'oxhydrile seraient sur le même carbone ; produits de condensation d'une aldéhyde ou d'une cétone avec la methylamine.

L'étude de ces isomères si on les connaissait tous serait très instructive. Elle permettrait d'abord d'identifier la pseudoephédrine et l'Ephédrine puis elle fournirait de précieux renseignements sur l'influence des groupements sur les propriétés chimiques et physiques des corps et surtout sur leurs propriétés physiologiques.

Bien entendu elle devrait se compléter par l'étude du dédoublement des 2 racémiques obtenus en leurs isomères actifs.

Des neuf isomères possibles j'en ai obtenus cinq. Trois diffèrent notablement de l'Ephédrine et de la pseudoephédrine car ils sont incristallisables. Le 4e est cristallisé mais le cinquième a des propriétés tellement voisines de celles de la pseudoephédrine qu'il ne serait pas impossible que ce fut l'isomère inactif de ce corps. Jusqu'ici je n'ai pas réussi à le dédoubler.

Avant d'aborder l'étude détaillée de ces isomères de l'Ephédrine je dirai que si on leur applique la méthode d'Hofmann on les

scinde toujours en triméthylamine et en un alcool non saturé a oxyd d'alcool cinnamique

L'oxydation par le réactif de Beckmann c'est à dire par un oxydant doux fournit dans tous les cas de l'acide benzoïque quelque soit la place de l'oxydrile par rapport au noyau benzénique. Il se fait parfois des quantités notables d'acétophénone principalement avec le méthylamido diméthylphénylcarbinol

$$C^6H^5 . COH - CH^3$$
$$CH^2 . Az - CH^3$$
$$H$$

Ce qui prouve que l'oxydation attaque d'abord le groupement azoté à moins qu'il n'y ait d'abord simple départ de diméthylamine

$$C^6H^5 \, COH - CH^3$$
$$CH^2 . Az - CH^3$$
$$H$$

Merck avait déjà observé qu'en chauffant le sel d'or de l'éphédrine il se faisait de la diméthylamine.

Quoiqu'il en soit, l'oxydation ne peut donner aucun renseignement quant à la constitution de l'éphédrine et de la pseudoéphédrine naturelle puisque dans tous les cas il se fait surtout de l'acide benzoïque. La formule proposée par Ladenburg appuyée surtout sur le fait de la production d'acide benzoïque par oxydation n'est pas justifiée.

Description des Ephédrines synthétiques

I° Ephédrine & methylephédrine dérivées de la chlorhydrine

$C^6H^5 COH - CH^2Cl$
$\quad\quad\quad | $
$\quad\quad CH^3$

A. Action de la methylamine.

Methylaminodiméthylphénylcarbinol

$C^6H^5 COH - CH^2 . Az \langle {CH^3 \atop H}$
$\quad\quad | $
$\quad CH^3$

Cette base est obtenue en chauffant la chlorhydrine ou l'iodhydrine du méthoéthénylphène (Tiffeneau CR. 1907. I p 774) avec la monométhylamine.

Chlorhydrine 85 gr
Monométhylamine 60 gr
Alcool absolu 250 gr
Benzine 250 gr

Chauffer en autoclave pendant 10 heures à 130°. Essorer les cristaux de chlorhydrate de méthylamine et évaporer la solution presque complètement ~~sec~~. Le résidu est traité par l'acide chlorhydrique au cinquième qui dissout les corps basiques. La solution acide traitée par la benzine qui enlève les corps neutres et la chlorhydrine qui n'a pas réagi est saturée de carbonate de soude. La base se sépare. on l'enlève avec de l'éther.

Après avoir desséché la solution éthérée sur du carbonate de potassium sec et évaporé l'éther - on fractionne le résidu dans le vide.

on obtient 50 à 60 gr de base bouillant à 137° sous 33 mill

C'est un liquide de consistance sirupeuse à odeur faible de poisson, incolore ne cristallisant pas même si on le maintient plusieurs jours dans un mélange réfrigérant. - Il est peu soluble dans l'eau froide et complètement insoluble dans l'eau bouillante.

Chlorhydrate. s'obtient en mélangeant des solutions éthérées de base et de gaz chlorhydrique. Il est très soluble dans l'alcool absolu et est précipité de sa solution dans ce liquide par l'éther anhydre en jolies paillettes brillantes. peu soluble dans l'acétone fondant à 153°

Chloroplatinate - très soluble dans l'eau peu soluble dans l'alcool absolu. d'où il cristallise en magnifiques tablettes à 6 pans fondant à

Chloroaurate s'obtient en magnifiques cristaux prismatiques groupés si on additionne goutte à goutte la solution du chlorhydrate avec une solution concentrée de chlorure d'or. Il cristallise des solutions bouillantes en aiguilles prismatiques fondant à 148° en se décomposant

L'oxalate. cristallise d'un mélange d'alcool absolu et d'éther en fines paillettes fondant à 158°

Le dérivé dibenzoylé se prépare par la méthode Schotten & Baumann. Il est peu soluble dans l'éther de pétrole et se sépare de sa solution dans ce liquide chaud ~~concentrée~~ en magnifiques prismes brillants fondant à 122°

L'oxydation de la base par le réactif de Beckmann donne surtout de l'acide benzoïque et de l'acétophénone. Cette dernière a été caractérisée par sa phénylhydrazone. paillettes brillantes fondant à 95°. par l'hydrazide fondant à 119.120° par l'oxime fondant à 58.59°.

B. Action de la diméthylamine —

Diméthylaminodiméthylphényl carbinol

$C^6H^5 \cdot COH(CH^3) - CH^2 \cdot Az(CH^3)(CH^3)$

La base bout à 130-131° sous 35mm. Elle est assez soluble dans l'eau froide. insoluble dans l'eau chaude.

Chlorhydrate fond à 156.158°

Chloroaurate fond à 112.114° et se décompose à 156°

Iodométhylate fond à 157°

Le chlorhydrate du dérivé benzoylé cristallise de l'alcool absolu en magnifiques cristaux tabulaires fondant à 204.205°

Le chlorhydrate du dérivé valérylé cristallise de l'acétone en belles aiguilles fondant à 180°

II. Ephédrine & méthyléphédrine dérivés de l'iodhydrine $C^6H^5CHOH - CHI \cdot CH^3$

A. Action de la méthylamine. Méthylaminophényléthyl carbinol

$C^6H^5CHOH \cdot CH(Az(CH^3)(H)) \cdot CH^3$

Le phénylpropylène traité par l'iode et l'oxyde de mercure en présence d'éther aqueux donne une iodhydrine dans

laquelle l'iode se porte sur le carbone de la chaine éthylénique le plus éloigné du noyau benzénique. (Tiffeneau Ac de Sc. 1902. P 77 4 1902 I. 1505. - Bull soc. Ch. 3e série t XXV P 276).

La préparation des iodhydrines par action de l'acide hypoiodeux naissant sur les carbures éthyléniques a été maintes fois décrite. Il est difficile d'isoler ces corps à l'état de pureté. mais. pour la préparation des aminoalcools correspondants. cela n'a aucune importance. On peut même dire que dans bien des cas. la formation d'un aminoalcool bien défini. donnant des sels cristallisés et faciles à caractériser est la meilleure preuve que l'on puisse trouver de la présence effective d'une iodhydrine dans les produits de l'action de l'acide hypoiodeux sur les carbures non saturés

30 gr d'iodhydrine brute du phénylpropylène sont additionnés de 70 gr d'une solution alcoolique de monométhylamine à 30%. La solution est abandonnée à elle même pendant cinq jours à la température ordinaire. La base est extraite comme d'habitude et distillée dans le vide. On obtient 9 gr de produit bouillant à 155-156° sous 31mm. très sirupeux.

Traité par son poids d'éther de pétrole la base se dissout mais ne tarde pas à se séparer en magnifiques cristaux prismatiques brillants incolores fondant à 60°. odeur faible mais agréable rappelant absolument celle de la pseudoéphédrine

Elle est très soluble dans l'éther et dans l'alcool.

Elle dissout environ son poids d'eau en

s'échauffant (preuve de la formation d'un hydrate). Elle est peu soluble dans l'eau froide — insoluble dans l'eau bouillante.

Chlorhydrate cristallise de sa solution dans l'alcool absolu en magnifiques paillettes brillantes non hygroscopiques fondant à 178°.

Le chloroamide est huileux.

Le dérivé dibenzoylé cristallise de l'éther de pétrole en octaèdres volumineux très réfringents fondant à 92°.

B. Action de la diméthylamine

Diméthylaminophényléthylcarbinol

$$C^6H^5\,CHOH \cdot CH - CH^3$$
$$Az = \begin{matrix} CH^3 \\ CH^3 \end{matrix}$$

Cette base bout à 151-152° sous 31mm. Elle cristallise comme la précédente lorsqu'on la dissout dans son poids d'éther de pétrole. Magnifiques aiguilles prismatiques fondant à 47°.

Chlorhydrate fond à 180°

Picrate " à 80

Le chlorhydrate du dérivé benzoylé en beaux prismes volumineux fond à 108°.

L'iodométhylate fond à 225°.

III Dérivés de la chlorhydrine ou de la iodhydrine de l'allylphène

$$C^6H^5CH^2\,CH\,OH \cdot CH^2(Cl, \text{ou } I)$$

A. Action de la méthylamine.

Méthylaminométhylbenzylcarbinol

$$C^6H^5\,CH^2CHOH\;CH^2 \cdot Az \begin{matrix} - CH^3 \\ - H \end{matrix}$$

L'allylphène traité par l'acide hypoiodeux à l'état naissant donne une iodhydrine dans laquelle, conformément à ce qui se passe pour le méthoéthényl phène et le phénylpropylène l'iode se fixe sur le carbone le plus éloigné du noyau benzénique. (Tiffeneau. Krassuski. Markownikoff)

L'aminoalcool correspondant à l'iodhydrine de l'allylphène bout à 148° sous 22mm et à 169° sous 40mm. Il est très épais et probablement cristallisable mais je n'ai pas pu l'avoir solide.

Les sels eux même sont difficiles à obtenir cristallisés

L'iodométhylate se précipite liquide lorsqu'on ajoute de l'éther à sa solution alcoolique. Trituré avec un peu d'éther acétique le sirop ainsi obtenu se dissout d'abord mais brusquement tout se prend en une masse cristalline.

Recristallisé dans l'éther acétique il fond à 148°

B. Action de la diméthylamine

Diméthylaminométhylbenzylcarbinol

$$C^6H^5CH^2CHOH \cdot CH^2 Az \begin{matrix} CH^3 \\ CH^3 \end{matrix}$$

Base liquide à odeur faible bouillant à 143° sous 22mm

Chloroaurate fond à 122°

Le dérivé monobenzoylé est liquide. Son chlorhydrate cristallise d'un mélange d'alcool et d'éther en grandes paillettes légères très solubles dans l'alcool, fondant à 165°.

IV. Éphédrine. Méthyléphédrine. dérivés de la chlorhydrine

$$C^6H^5CHOH - CH^2 - CH^2Cl$$

Cette chlorhydrine incommensurable est un des termes d'une nouvelle série obtenue par moi. Elle dérive de l'acroléine chlorhydrate

La propaldehyde chloré ou acroléine chlorhydrate (Grimaux-Adam Bull soc. chim. 36, p23) réagit avec facilité sur les dérivés organo magnésiens pour donner avec d'excellents rendements des alcools chlorés a fonction alcoolique secondaire - Avec le bromure de phenylmagnésium par exemple - on obtient la chlorhydrine $C^6H^5 CHOH \cdot CH^2 \cdot CH^2Cl$ qui bout à 142° sous 20mm

A. Action de la Monométhylamine

Methylaminoethylphenylcarbinol

$$C^6H^5 CHOH \cdot CH^2 \cdot CH^2 Az \begin{cases} CH^3 \\ H \end{cases}$$

Liquide visqueux bouillant a 170° sous 31mm
Dissoute dans son poids d'éther de pétrole cette base se dissout complètement mais elle ne tarde pas a se séparer a l'état cristallisé en beaux prismes brillants qui deviennent poisseux et opaques lorsqu'on les dessèche dans le vide. Bien desséchés ils fondent a 70°

. Chlorhydrate. fines paillettes non hygroscopiques peu solubles dans l'acétone fondant a 130°

Iodométhylate cristallise d'un mélange d'alcool et d'éther en longues aiguilles fondant a 118°

Chloroaurate - Peu soluble dans l'eau fond a 108-110° et se décompose beaucoup plus haut.

B. Action de la Diméthylamine

Diméthylaminoéthylphénylcarbinol

La base bout à 182 sous 64°

Si on la mélange à son poids d'éther de pétrole elle se dissout intégralement puis se sépare en magnifiques cristaux tabulaires fondant à ~~16~~ 60°

Chloroplatinate très soluble dans l'eau. insoluble dans l'alcool absolu. fond à 130° en se décomposant

Chlorhydrate. cristallise de l'alcool absolu en paillettes brillantes fondant à 128°

Chloroaurate. cristallise en longues aiguilles peu solubles dans l'eau froide. assez solubles dans l'eau bouillante fondant à 120° et se décomposant à 160°

Le chlorhydrate du dérivé benzoylé cristallise d'un mélange d'acétone & d'éther en fines aiguilles soyeuses groupées en houppettes fondant à 167° très solubles dans l'acétone & l'alcool

Le chlorhydrate du dérivé cinnamylé en aiguilles soyeuses (alcool + éther) fond à 178°

C. Action de la triméthylamine

hydroxyde de triméthyléthylphénylcarbinol ammonium

$$C^6H^5\,CHOH \cdot CH^2 \cdot CH \cdot Az \begin{matrix} CH^3 \\ CH^3 \\ CH^3 \\ OH \end{matrix}$$

(Choline)

Une molécule de chlorhydrine est chauffée ~~et~~ avec une molécule de triméthylamine en solution benzinique pendant 5 heures à 125

On essore le chlorhydrate de la base quaternaire qui s'est séparé en quantité théorique et on le lave à la benzine

Il cristallise de l'alcool absolu en beaux ~~prismes~~ cristaux octaédriques

fondant à 210° en se décomposant
Sel d'or - longues aiguilles jaune d'or très peu soluble dans l'eau. assez soluble dans l'alcool fondant à 151° et se décomposant à 181°
Sel de platine. très peu soluble dans l'alcool mais très soluble dans l'eau. Tables agrégats de cristaux en paillettes se décomposant à 230° sans fondre.
La choline elle même s'obtient en traitant le chlorhydrate par la quantité calculée d'oxyde d'argent. Chauffée dans le vide elle se décompose en donnant de la triméthylamine et un alcool isomérique avec l'alcool cinnamique. distillant vers 101. 102 sous 21mm.

V. Éphédrine et méthyléphédrine dérivée de la chlorhydrine $C^6H^5 . CH \begin{matrix} -CH^2Cl \\ -CH^2OH \end{matrix}$

L'action de l'Épichlorhydrine sur les organo-magnésiens a été essayée pour la première fois par Jotsitch en 1902 (J de la soc. Phys et Ch Russe 1902. Tome 34 P. 96. 98)
Jotsitch indique qu'en faisant agir l'Épichlorhydrine sur le bromure de ~~Phé~~ Éthyl magnésium il se forme un alcool chloré
$$C^2H^5 . CH \begin{matrix} CH^2Cl \\ CH^2OH \end{matrix} \text{ ou } C^2H^5\, CHOH\, CH^2 . CH^2Cl$$
bouillant à 87.88° sous 9 mill
Les recherches ultérieures de Kling (Bull soc chimique T 31. P.14) n'ont pas confirmé les expériences de Jotsitch. Kling n'a pu isoler du produit de la réaction que de la bromochlorhydrine de la glycérine qui se forme par suite

D'une réaction secondaire du bromure de magnésium sur l'Epichlorhydrine. Kling attribue la différence des résultats obtenus par lui & par Jotsitch à ce fait que le dernier a chauffé le produit de la réaction de l'Epichlorhydrine sur le bromure d'Ethylmagnésium.

J'ai essayé à plusieurs reprises de refaire l'alcool chloré de Jotsitch mais je n'ai jamais pu y parvenir même en chauffant des heures et des journées en présence d'éther. Toujours il se fait de la bromochlorhydrine de la glycérine avec des rendements de 90% qui excluent la possibilité de la formation d'alcool chloré

Pour que la réaction ait lieu dans le sens indiqué par Jotsich il faut chauffer en présence de toluène à 100° après avoir chassé l'Ether complètement (Expériences inédites. Fourneau)

Dans la série aromatique au contraire la réaction est normale même en présence d'Ether et l'on obtient avec des rendements suffisants une chlorhydrine $C^9H^{11}OCl$

Quelle formule faut-il attribuer à la chlorhydrine ?

C'est ici que nous allons constater l'importance et la commodité de l'action des amines secondaires pour caractériser les halohydrines

L'Epichlorhydrine peut en effet donner naissance à 2 chlorhydrines avec le Bromure de Phenylmagnésium

I. $C^6H^5CH^2 . CHOH . CH^2Cl$

II $C^6H^5CHOH . CH^2 - CH^2Cl$

III $C^6H^5COH \begin{cases} -CH^2Cl \\ CH^3 \end{cases}$

IV $C^6H^5CH \begin{cases} -CH^2OH \\ CH^2Cl \end{cases}$

Il serait presque impossible de caractériser les chlorhydrines par la température à laquelle elles distillent mais les dérivés cristallisés des aminoalcools ont des caractères suffisamment nets pour qu'il soit possible de les distinguer les uns des autres et par suite de distinguer les halohydrines dont ils dérivent.

Des formules I. II. III. IV. la dernière est seule possible pour la Chlorhydrine qui nous occupe. L'éphédrine qu'elle donne est essentiellement différente de toutes celles que j'ai décrites jusqu'ici or parmi ces dernières figurent celles qui correspondent à I. II. III

La formule IV reste donc seule possible.

A. Action de la monométhylamine. —

Méthylaminométhylbenzylcarbinol

$C^6H^5CH \begin{cases} CH^2OH \\ CH^2 . Az \begin{cases} CH^3 \\ H \end{cases} \end{cases}$

Liquide bouillant à 145° sous 24 mm. Incolore assez fluide. incristallisable. soluble dans une assez grande quantité d'eau froide. insoluble dans l'eau bouillante.

En solution sulfurique elle réduit le permanganate mais la réduction n'est pas instantanée.

B - Action de la diméthylamine

Diméthylaminométhylbenzylcarbinol

$$C^6H^5 CH \begin{cases} CH^2OH \\ CH^2 Az \begin{cases} CH^3 \\ CH^3 \end{cases} \end{cases}$$

Liquide incolore bouillant à 136° sous 24 mm à 153° sous 42 mm.

Chlorhydrate très hygroscopique. fondant à 188°

Chloroaurate facilement décomposable fond à 126-127°.

Iodométhylate cristaux très volumineux fondant à 148°

Le chlorhydrate du dérivé benzoylé cristallise d'un mélange d'alcool et d'éther en magnifiques prismes brillants fondant à 175°.

Le tableau comparatif suivant permettra de se rendre compte immédiatement des différences que présentent les isomères décrits au point de vue des propriétés physiques.

Tandis qu'il est difficile de différencier les chlorhydrines et les iodhydrines, les alcools et les carbures isomériques par l'examen de leurs seules propriétés physiques — grâce au nombre considérable de corps bien définis, cristallisés et faciles à obtenir dérivant des aminoalcools — il devient aisé de caractériser ces derniers et par suite les halohydrines correspondantes.

T. S. V. P.

BASE	Fusion	Ebullition	Chlorhydr. (fusion)	Chl.-aurate (fusion)	Chl.-plat. (fusion)	Iodométh. (fusion)	Benzoyle (fusion)	Benzoyle Chlorhy. (fusion)	Acétyle	Oxalate (fusion)
Ephédrine naturelle........	30-40	225	214.215	128.131	183-186		116°			
Pseudoéphédrine naturelle.	115-116		176°	125.126			119-120°			
I. Méthylamino-diméthyphényl-carbinol.............	liquide	137°/33mm	153°	Incrist.	soluble		122°			158°
III. Méthylamino-méthyl-éthyl-phényl-carbinol....	60°	156°/31mm	178°	Incrist.	soluble		92°			
V. Méthylamino-méthylbenzyl-carbinol..............	liquide	151°/30mm	sirupeux	Incrist.	soluble		42-43			
VII. Méthylamino-méthylbenzyl-carbinol primaire.....	liquide	145°/24mm	»	»	»		»			
Méthyléphédrine naturelle..	59-62			121.123	155-160	203°				
II. Diméthylamino-diméthylphényl-carbinol..........	liquide	135°/22mm	160°	»	»	157°		205.6		
IV. Diméthylamino-méthyl-phnéyl-éthylcarbinol......	47°	151°,2/35mm	222°	»	»	225°		108°		
VI. Diméthylamino-méthyl-benzyl-carbinol..........	liquide	143°/22mm	sirupeux	122	»	148°		165°		
VIII. Diméthylamino-méthyl-benzyl-carbinol primaire.	liquide	153°/42mm	288°	126	»	148°		175°		
IX ~~Di~~méthylamino éthyl phenyl carbinol	70°	170/30	130°	108.110		118°				
Diméthylamino éthyl phenyl carbinol	60°		128°	120°	130°			167°		

BIBLIOTHÈQUE DE L'ÉCOLE DE PHARMACIE
PARIS